Contraception et risque cardiovasculaire

Orléans juin 2009

- Mlle C, 21 ans, vient vous voir car elle a des règles douloureuses et de l’acné depuis la prise de sa nouvelle pilule microprogestative

- Tout allait bien quand elle était sous la pilule œstroprogestative précédente , à part le fait qu’elle n’était pas remboursée, mais son précédent médecin lui a fait arrêter car le cholestérol était monté à 2,4g/l

- Elle souhaiterait reprendre une pilule identique et si possible remboursée , que lui dites vous? Justifiez (balance R/B, ex compl…)

Risques métaboliques des CO selon le type de progestatif

Progestatifs	Chol T	HDL	LDL	TG
1ère et 2ème générations	↑	↓	↑	↑
3ème génération	=	= ou ↑	=	↑
microprogestatifs	=	=	=	=
prégnanes	=	=	=	= ou ↑

seul risque préoccupant avant utilisation d'une COP:
hyperTg majeure avec risque de pancréatite aiguë
à dépister si hyperlipémie familiale ou obésité

ANAES 1998 ; ANAES, Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme, 2004
Rouufy, Aubert, La Contraception, D. Serfaty, Ed Douin

Œstroprogestatifs et risques cardiovasculaires

Le risque artériel résulte d 'un processus de thrombose et non d 'athérosclérose

Thromboses artérielles
Thromboses veineuses

Les OP peuvent augmenter

- le CT peu
- les triglycérides (facteur de risque de pancréatite aigüe)
- peu la TA
  - surveillance TA, surtout les 4 premiers mois

Hyperlipidémie et contraception œstroprogestative

Recommandations françaises en cours d'élaboration par l'Afssaps et l'Anaes

seule recommandation: seuils d'intervention de LDL CT (1,60 g/l et 2,20 g/l pour des interventions respectivement diététique et médicamenteuse, en l'absence d'autre facteur de risque).

Recommandations de l'American College of Physicians (2003) et de l'ACOG

COP contre-indiquée si

- ✓ LDL CT > 1,60 g/l soit 4,14 mmol/l
- ✓ Ou Tg > 2,50 g/l soit 2,82 mmol/l.

COP autorisée si

- ✓ dyslipidémie modérée
- ✓ suivi biologique faisable 3 à 6 mois après le début des OP
- ✓ en l'absence de facteur additionnel de type diabète ou obésité

ANAES 1998 ; ANAES, Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme, 2004

Surveillance biologique de la contraception œstroprogestative

Femme sans antécédent personnel ou familial de maladie métabolique ou thromboembolique, qui ne fume pas et dont l 'examen clinique est normal

- Premier bilan 3 à 6 mois après le début de la COP
- Cholestérol total, triglycérides, glycémie à jeun
- Puis tous les 5 ans si normaux

Femme à ATCD familial d 'hyperlipidémie

- Premier bilan avant le début de la COP et 3 à 6 mois après :
-Cholestérol total, Triglycérides, glycémie à jeun
- Puis tous les 5 ans si normaux

ANAES 1998 ; ANAES, Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme, 2004

Progestatifs disposant d'une AMM pour la contraception

Type	**Nom commercial**	**Progestatif *(dose)***	
A faible dose	Cérazette®	Désogestrel	(0,075 mg)
	~~Exluton®~~	~~Lynestrénol~~	~~(0,5 mg)~~
	Microval®	Lévonorgestrel	(0,03 mg)
	Milligynon®	Noréthistérone	(0,6 mg)
	~~Ogyline®~~	~~Norgestriénone~~	~~(0,35 mg)~~
Macroprogestatif	Orgamétril®	Lynestrénol	(5 mg)
	~~Primolut-nor®~~	~~Noréthistérone~~	~~(10 mg)~~
Injectable	Dépo-Provera®	Médroxyprogestérone	(150 mg)
	~~Noristerat®~~	~~Noréthistérone~~	~~(200 mg)~~
Implant	Implanon®	Étonogestrel	(68 mg)

ND : non déterminé ; * IP corrigé

ANAES, Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme, 2004

Progestatifs microdosés: un bon choix ??

- **Efficacité contraceptive**
  - **mauvaise pour Microval, Milligynon**
  - **comme COP pour la Cérazette**
  - **excellente pour l 'Implanon (0,36 gross/1000 implants, dt 8 % inefficace ou inducteur enzymatique, sinon pb de pose)**

- **Pas de risque thrombogène**

  (Cérazette, Implanon CI TEV évolutive)

ANAES, Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme, 2004

Progestatifs macrodosés: un bon choix ??

- **Norstéroïdes androgéniques**: seuls à avoir l'AMM:
  - augmentent l'insulinorésistance, athérogènes, donc CI

- **Progestatifs non androgéniques**: Hors AMM
  - Pas de modifications de l'équilibre glycémique chez des femmes non diabétiques pour les norpregnanes et apparentés
  - Pas ou peu de risque thrombogène

  - (minimum 20j /28) (hors AMM) : Chlormadinone Ac (Lutéran 10 mg 1/j), Nomégestrol Ac (Lutenyl 5 1/j), Promegestone (Surgestone 500 mg 1/j), Cyprotérone Ac (Androcur) (ex :1/j + œstrogène naturel)

  - Intérêt dans des climats hyperoestrogéniques
  - Discussion sur l'utilité d 'adjoindre des œstrogènes

Progestatifs macrodosés: contre-indications

	Thrombose veineuse	Thrombose artérielle (angor, IDM, AVC isch)	notice Vidal
Chlormadinone ac (Lutéran)	CI absolue: évol Préc emploi : ATCD	Préc emploi : ATCD AVC, IDM, HTA, diabète	2006
Cyprotérone ac (Androcur)	CI absolue: ATCD	CI absolue: diabète sévère Préc emploi: gly /4-6 sem si diabète	2005
Nomégestrol ac (Lutényl)	CI absolue: ATCD	CI absolue: ATCD	1997
Promégestone (Surgestone)	CI relative: ATCD	CI relative : diabète (insulinorés) Préc emploi: ATCD IDM, AVC, HTA, diabète	1997

- Mme A, 32 ans, vient vous voir pour sa visite du post partum et la reprise de la contraception.

- P1 Rub+ Toxo+ ARh+ 28 ans ANT 4100 G
- P2 diabète gestationnel traité par régime seul . Bien équilibré. Prise de poids de 20 kg. Il lui reste 10 kg de la grossesse et elle pèse 70 kg/1m60 (IMC 27,4). TA nle.

- Elle voudrait reprendre une pilule car ses cycles étaient irréguliers avec des règles abondantes avant la grossesse et elle a peur du stérilet. Bilan lipidique normal juste avant grossesse.

- Que lui dites vous? Lui autorisez vous une pilule? Après quel bilan éventuel?

Risque ultérieur de diabète plus élevé encore en cas de surpoids:

-faire glycémie à jeun 6 semaines après accouchement

-prise en charge préventive du poids et de l'activité physique

-contraception œstroprogestative possible

-faire une glycémie avant l'initiation d'une COP à distance d'une grossesse en cas d'ATCD de diabète gestationnel (ANAES)

Incidence cumulée de diabète de type 2 dans les 5 ans suivant l 'accouchement (diabète gestationnel) selon le type de contraception

904 femmes hispaniques, LA

Orthonovum, Trinordiol
Milligynon 5/3 cp

Nonhormonal
Combination Oral Contraceptive
Progesterone Oral Contraceptive

Probability of Diabetes
.5
.4
.3
.2
.1
0
1
2
3
4
5
Year

Kjos, JAMA, 1998, 280, 533

- Mlle B 20 ans, DID depuis l'âge de 7 ans, diabète bien équilibré non compliqué, vient vous voir car elle souhaiterait prendre une contraception.
- Quel bilan? Que lui proposez vous?

Le bilan: à la recherche des complications:

- FO
- Microalbuminurie, créatininémie
- Exploration CV, FDR associés

- Que proposer ? Les choix théoriques:
  - Préservatifs
  - Microprogestatifs
  - Progestatifs
  - DIU au lévonorgestrel
  - DIU
  - Œstroprogestatifs

Les recommandations de l 'Alfediam (1996)

- Diabète de type I
  - privilégier les méthodes locales: préservatifs chez la nullipare, stérilet chez la multipare
  - si contraceptifs oraux:
    - OP à 20 ou 30 µg EE si bilan lipidique et TA nx, diabète de moins de 15 ans, pas de tabagisme, pas de néphropathie ni rétinopathie évoluée
    - sinon, microprogestatifs ou pregnanes 20 jours/mois
- Diabète de type II:
  - DIU, micro ou macroprogestatifs

Chez les diabétiques, éviter les méthodes peu efficaces

Groupe d'efficacité	Méthode de planification familiale	Utilisation courante	Utilisation correcte et régulière
Efficaces dans une certaine mesure lorsqu'elles sont communément employées. Efficaces lorsqu'elles sont utilisées correctement et régulièrement	Préservatifs masculins	14	3
	Coït interrompu[§§]	19	4
	Diaphragme avec spermicide	20	6
	Méthodes naturelles	20	1–9
	Préservatifs féminins	21	5
	Spermicides	26	6
	Cape cervicale		
	Femmes nullipares	20	9
	Femmes ayant des enfants	40	26
	Pas de méthode	85	85

Grossesses pour 100 femmes les 12 premiers mois

OMS

Chez les diabétiques, privilégier les méthodes efficaces

Groupe d'efficacité	Méthode de planification familiale	Utilisation courante	Utilisation correcte et régulière
Toujours très efficaces	Implants Norplant	0.1	0.1
	Vasectomie	0.2	0.1
	Contraceptifs injectables combinés‡	0.3	0.3
	AMPR et NET-EN injectables	0.3	0.3
	Stérilisation féminine	0.5	0.5
	DIU TCu-380A	0.8	0.6
	Progestatif seul oral (pendant l'allaitement)	1	0.5
Efficaces lorsqu'elles sont utilisées commnunément. Très efficaces lorsqu'elles sont utilisées correctement et régulièrement	Méthode de l'aménorrhée lactationnelle	2	0.5
	Contraceptifs oraux combinés	6–8	0.1
	Progestafifs seuls oraux (hors allaitement)	§	0.5§§

Grossesses pour 100 femmes les 12 premiers mois



Œstroprogestatifs et insulinorésistance

Les OP induisent une insulinorésistance, dose d'œstrogènes-dépendante et variables selon le progestatif:

Diabète Touraine

•insuffisante pour modifier l 'équilibre glycémique et les doses quotidiennes d 'insuline en D type I

• qui les contre-indiquent formellement en D type 2

ANAES

certes, mais principales inquiétudes

•pathologie vasculaire associée au diabète

•risque supplémentaire de thrombose artérielle sous COP

Œstroprogestatifs dans le diabète

15 à 30 mcg
les CI sont les mêmes que chez toute femme
avec en + des CI particulières:

- ✓ après 40 ans
- ✓ Triglycérides > 1.50 g/l
- ✓ TA > 135/85
- ✓ Tabagisme
- ✓ Surpoids, obésité

(les cinq premiers critères : Diabète Touraine)

- ✓ néphropathie (cl<30ml/mn)
- ✓ rétinopathie proliférante sévère ou compliquée (simple pas CI pour l'Alfediam, si pour l'ANAES)
- ✓ neuropathie

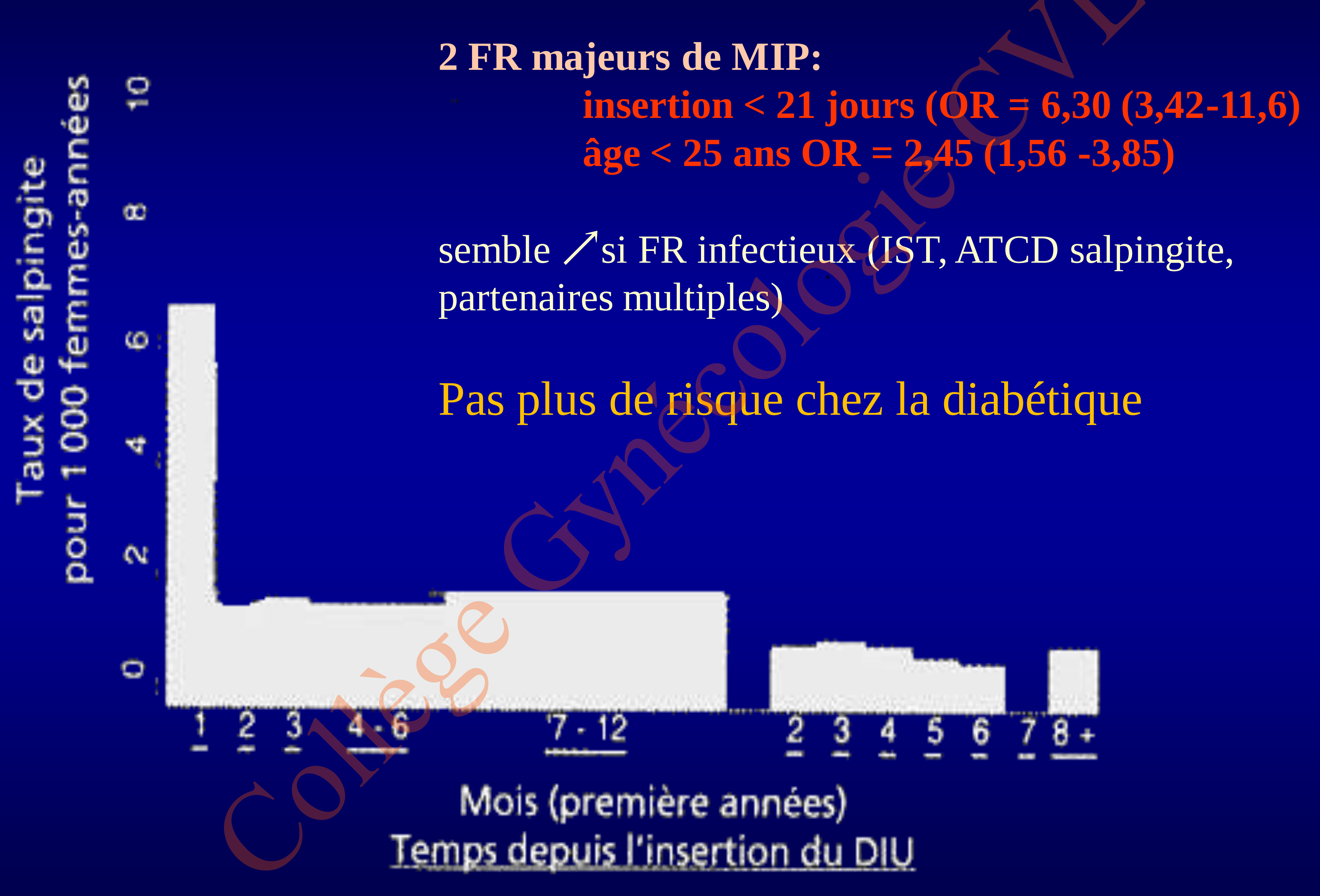
Progestatifs microdosés: un bon choix ??

- **Mais insulinorésistance induite**
  - **surtout le lévonorgestrel (Microval, Norplant)**
  - **peu le désogestrel ou l'étonogestrel (Cérazette, Implanon)**

- **Tolérance gynécologique moyenne**
  - **Mauvais contrôle du cycle,**
  - **hyperoestrogénie et kystes fonctionnels (Microval, Implanon,)**
  - **augmentation du risque de GEU**
    (Vidal: y penser malgré tout pour Implanon et Cérazette)

ANAES, Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme, 2004

Risques infectieux liés au stérilet : réévalués



Farley, Lancet, 1992, 339,785

Risques liés au stérilet : réévalués en population générale

- Risque de stérilité tubaire non démontré (même nullipares)
- Risque de GEU très faible (FR : ATCD GEU et chir tubaire)

plus de CI chez la nulligeste, si elle est en couple stable

mais pose parfois difficile chez les nulligestes (Sertalia 25% d'AG)

- DIU au Cu :augmente les ménorragies, dysménorrhée, anémie
- Pas d'AMM contraception pour les DIU au Cu!, notices non revues: CI valvulopathies pour certains, pas d'autres

ANAES, Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme, 2004

Le Miréna

- Infections: id DIU Cu dans méta analyse
- Risque de stérilité tubaire non démontré (même nullipares)
- Risque d'expulsion: RR 5 ans = 1,5 / DIU Cu
- Déconseillée chez la nulligeste pour l'ANAES (acné, difficultés de pose)
- insulinorésistance inchangée chez la diabétique de type 1
- Intérêt gynécologique ++ chez la diabétique de type 2: obèse, HTA, DNID: le terrain des ménorragies et du cancer de l'endomètre
  - *rôle démontré du Miréna dans le traitement des ménorragies*,
  - *rôle préventif possible du Miréna sur l 'hyperplasie et le cancer endométrial*

Les méthodes de stérilisation

- Interdite chez les mineures, possible chez les « majeures ayant exprimé une volonté libre, motivée et délibérée en considération d’une information claire et complète sur ses conséquences », après délai de réflexion de 4 mois et signature obligatoire d’un consentement éclairé (loi du 04/07/2001).
- Interventions chirurgicales: risques majeurs dans 1 % des cas,
  mineurs dans 1 à 10 % des cas
- Pas de risques métaboliques,
- Pas de CI permanentes (attendre si TVE ou IDM encours, si chir majeure avec immob prolongée)

- À priori irréversibles (10 % de regret à 10 ans, 20 % si <30 ans)
- Risque d’échec à 10 ans de 1 à 2%
- Méthode Essure: délai de 3 mois avant efficacité

ANAES, Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme, 2004

Choix contraceptifs chez la diabétique

	COC	MicroPg	Implanon	MacroPg (avec AMM)	Pg inj	DIU Cu	Miréna	LRT
ATCD diab gestationnel								
type 2 sans complication vasculaire					CI Vidal			sc
type 1 sans complication vasculaire					CI Vidal			sc
pathologie vasculaire (néphropathie, rétinopathie, neuropathie)					CI Vidal			sc
> 20 ans d'évolution					CI Vidal			sc

sc: sous conditions

ANAES, Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme, 2004

- Mme D, 38 ans, IMC 23, 15 cg/j, vient vous voir car elle a de nouveau de l'acné alors qu'elle est sous DIU au Cu depuis son dernier accouchement il y a 4 ans. Elle se plaint aussi de règles abondantes depuis le stérilet.
- Elle voudrait revenir à la Varnoline qu'elle a eu jusqu'à cette grossesse.

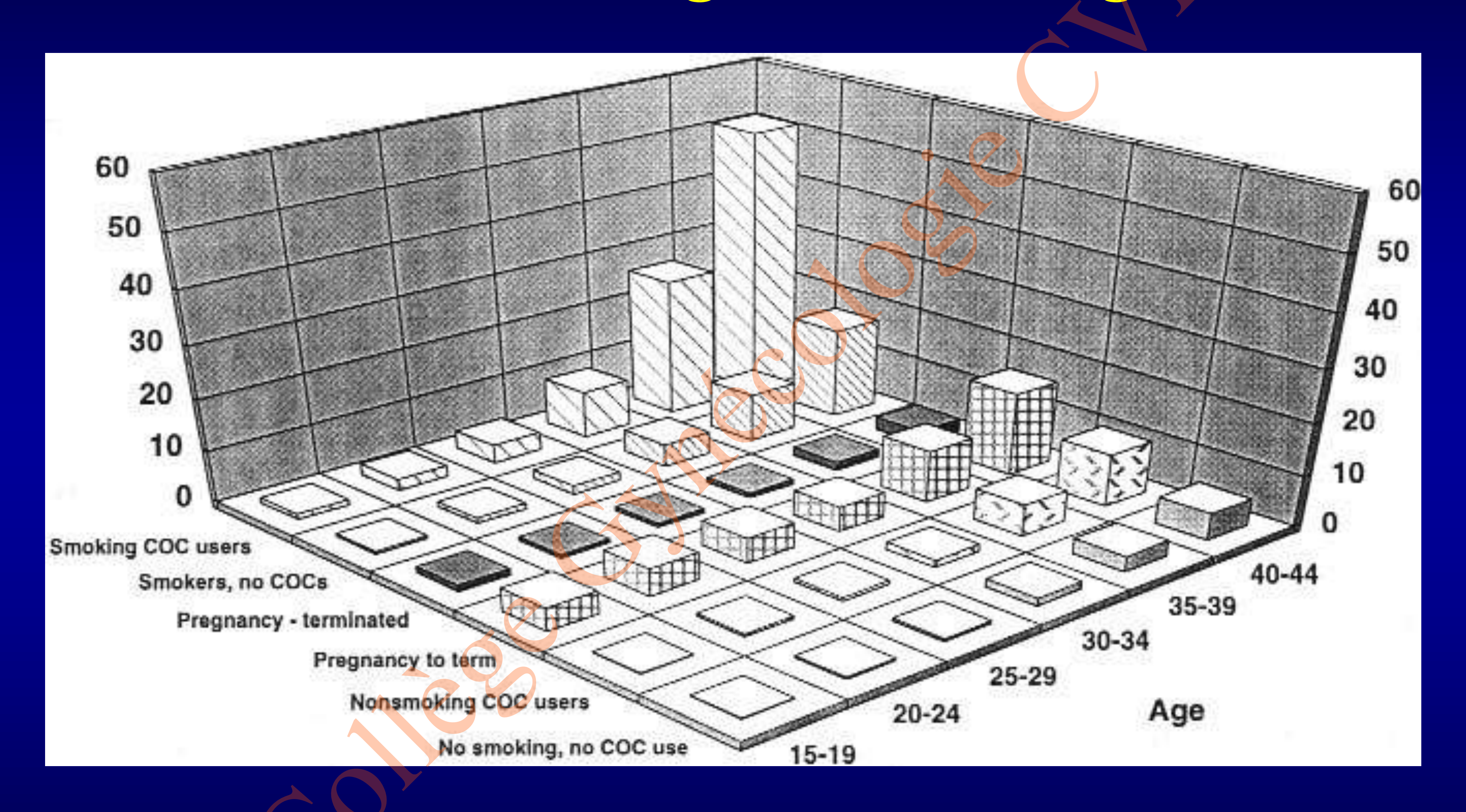
- Que lui dites vous?

- Non: CI formelle à la COP (sauf arrêt définitif du tabac).

- Solutions pour les ménorragies, mais qui ne vont pas améliorer l’acné:
  - micropilule : Cérazette
  - Ou Miréna
  - Ou un progestatif de type nomégestrol ou promégestone

- Solutions qui peuvent améliorer l’acné et les ménorragies:
  - chlormadinone (ou cyprotérone?) +- 17 β E2

Risque d'IDM en cas de prise d'OP, de grossesse et/ou de tabagisme selon l'âge



Schwingl, Am J Obstet Gynecol, 1999;180:241-9.

OP et risque de thrombose artérielle en cas d'HTA

Risque d'AVC

Hypertension	sans OP	avec OP
Non	1,0 (ref) *[81 %]*	2,7 (2,0-3,6) *[12 %]*
ATCD	6,8 (5,0-9,4) *[6 %]*	13,4 (5,7-31,4) *[1 %]*

Pooled adjusted odds ratio (95% CI) [% controls]

WHO, *Lancet* 1996; **348**: 498

Risque d'IDM

Hypertension	sans OP	avec OP
Non	1,0 (ref) *[81 %]*	3,8 (2,3-6,2) *[12 %]*
ATCD	7,6 (4,5-12,8) *[6 %]*	23,7 (6,5-86,7) *[1 %]*

WHO, *Lancet* 1997; **349**: 1202

Choix contraceptifs chez la tabagique, hypertendue ou hyperlipidémique

	COC	MicroPg	Implanon	MacroPg avec AMM)	Pg inj	DIU Cu	Miréna	LRT
Tabac								
< 35 ans								
> 35 ans et < 15 cg/ j								
> 35 ans et > 15 cg/ j								
14< Syst<16 ou 9<dias<10					CI Vidal			sc
Syst > 16 ou dias> 10			Vidal: retrait		CI Vidal		Vidal: retrait?	sc
HTA contrôlée et mesurable					CI Vidal			sc
ATCD HTA gravidique avec TA nle								
Hyperlipidémies avérées								

ANAES, Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme, 2004

Mme E, 38 ans, IMC 24, 0 cg/j, vient vous voir.

Elle est sous Minidril depuis plusieurs années, mais signale des céphalées en augmentation depuis plusieurs années, surtout cataméniales. TA 12/7.

Données de l'interrogatoire à rechercher?

CAT en fonction de ces données?

Migraine, OP et risque d'AVC ischémique

- **Migraine sans aura** **RR ≈1 , stable après 45 ans**
- **Migraine avec aura** **RR 2-3**
- **Pilule**
  - **OP seul :** **RR 2**
  - **Pgs seuls :** **RR ≈1 (?)**
- **Tabac seul** **RR 2**
- **Tabac + OP** **RR de 6**
- **≥ 20 cig/j + OP + migraine** **RR 34**

Critères de la migraine sans aura

A. Au moins cinq crises répondant aux critères B à D.

B. Crises de céphalées durant de 4 à 72 heures (sans traitement).

C. Céphalées ayant au moins deux des caractéristiques suivantes :

- unilatérale ;
- pulsatile ;
- modérée ou sévère ;
- aggravation par les activités physiques de routine, telles que montée ou descente d'escaliers.

D. Durant les céphalées au moins l'un des caractères suivants :

- nausée et/ou vomissement ;
- photophobie et phonophobie.

E. L'examen clinique doit être normal entre les crises. En cas de doute, un désordre organique doit être éliminé par les investigations complémentaires appropriées

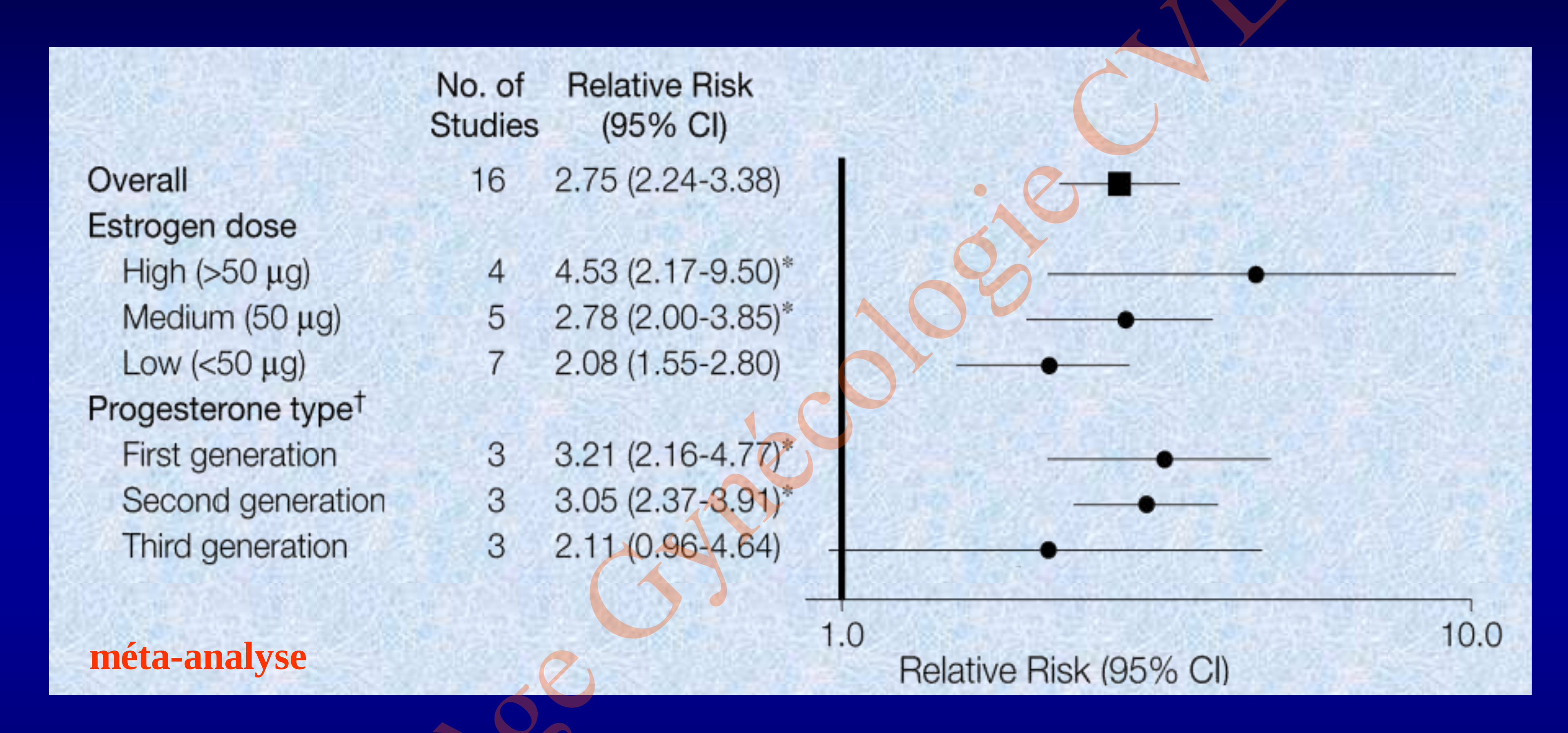
ANAES, Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine, 10/2002

Migraine et contraception orale, mode d’emploi

- **Evaluer les facteurs de risque vasculaire**
  - ✓ **Aura (signes neurologiques focaux)**
    - o Rôle aggravant de la fréquence des crises ?
    - o de la durée des auras ? de la sévérité des auras?
  - ✓ **Tabac**
  - ✓ **Hyperlipidémie**
  - ✓ **Age (qui augmente le risque absolu)**
  - ✓ **Dose d’ oestrogènes**

- **Arrêter la COP si:**
  - ✓ **Céphalée persistante de début récent**
  - ✓ **Aggravation de la fréquence ou de la sévérité des céphalées**
  - ✓ **Apparition de crises avec aura**

Diminuer le RR d'AVC ischémique sous COP



Dose d'EE-dépendant

Pas de différence significative entre 2ème – 3ème génération

Gillum L.A., JAMA, 2000, 284, 72-78

Choix contraceptifs chez la migraineuse

	COC	MicroPg	Implanon	MacroPg (avec AMM)	Pg inj	DIU Cu	Miréna	LRT
Céphalées (modérées ou sévères)	.++(+)							
Migraine sans signe neuro < 35 ans	.+(-)	.++(+)		.++(+)				
Migraine sans signe neuro > 35 ans	.-(--)	.++(+)		.++(+)				
Migraine avec signes neuro focaux		.+(-)	.+(-)	.+(-)	.+(-)		.+(-)	



ANAES, Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme, 2004

- Mme A, 25 ans, 100kg/1m70, IMC 34,6, pas d’ATCD, G0, Tabac=0 souhaiterait prendre la pilule car elle a des règles douloureuses
- Que faites vous? Que lui dites vous?

•Conseiller en premier une contraception microprogestative ou progestative (chlormadinone) pour diminuer les risque veineux

•Si mal tolérée, oui, mais…, à condition que le bilan métabolique avant OP soit normal,

•Possible seulement si aucun FR supplémentaire (dont l’âge) ne s’ajoute, mais risque de TVP

•Diminution de l’effet contraceptif des COP, implant au LNG chez l’obèse

Contraception, obésité, et risque d'IDM

	Sans COP	Avec COP
Smoking		
No	1.0	2.0 (1.0–4.1)
Yes	7.9 (4.9–12.9)	13.6 (7.9–23.4)
Hypertension		
No	1.0	2.1 (1.5–3.1)
Yes	5.1 (2.9–8.8)	6.1 (3.1–12.1)
Hypercholesterolemia		
No	1.0	2.0 (1.4–2.8)
Yes	3.3 (1.6–6.8)	24.7 (5.6–108.5)
Diabetes		
No	1.0	2.1 (1.5–2.9)
Yes	4.2 (1.6–10.9)	17.4 (3.1–98.1)
Obesity (body-mass index ≥27.3)		
No	1.0	2.4 (1.6–3.5)
Yes	3.4 (2.2–5.3)	5.1 (2.7–9.6)

248 IDM/ 925 cont de 18 à 49 ans

Tanis, NEJM, 2001, 345, 1787-93

- Mlle B, 17 ans, IMC 21,6, 0 cg/j, veut débuter une contraception car elle a des rapports depuis 5 à 6 mois (préservatifs).
- Sa mère l'accompagne, inquiète, car elle a fait elle-même un AVC superficiel ischémique sylvien à 32 ans sous Adépal, 6 ans après l'arrêt d'un tabagisme, IMC 20. Un bilan d'hémostase complet fait au CHU était strictement normal. Récupération de l'AVC complète.
- TA 12,7, bilan biologique fait avant la CS normal.
- Que faites-vous?

- DIU: non, risque d'IST
- Cérazette
- Lutéran: doute sur le maintien de la masse osseuse

Faut-il CI définitivement la COP
chez cette jeune fille du fait de cet ATCD familial?

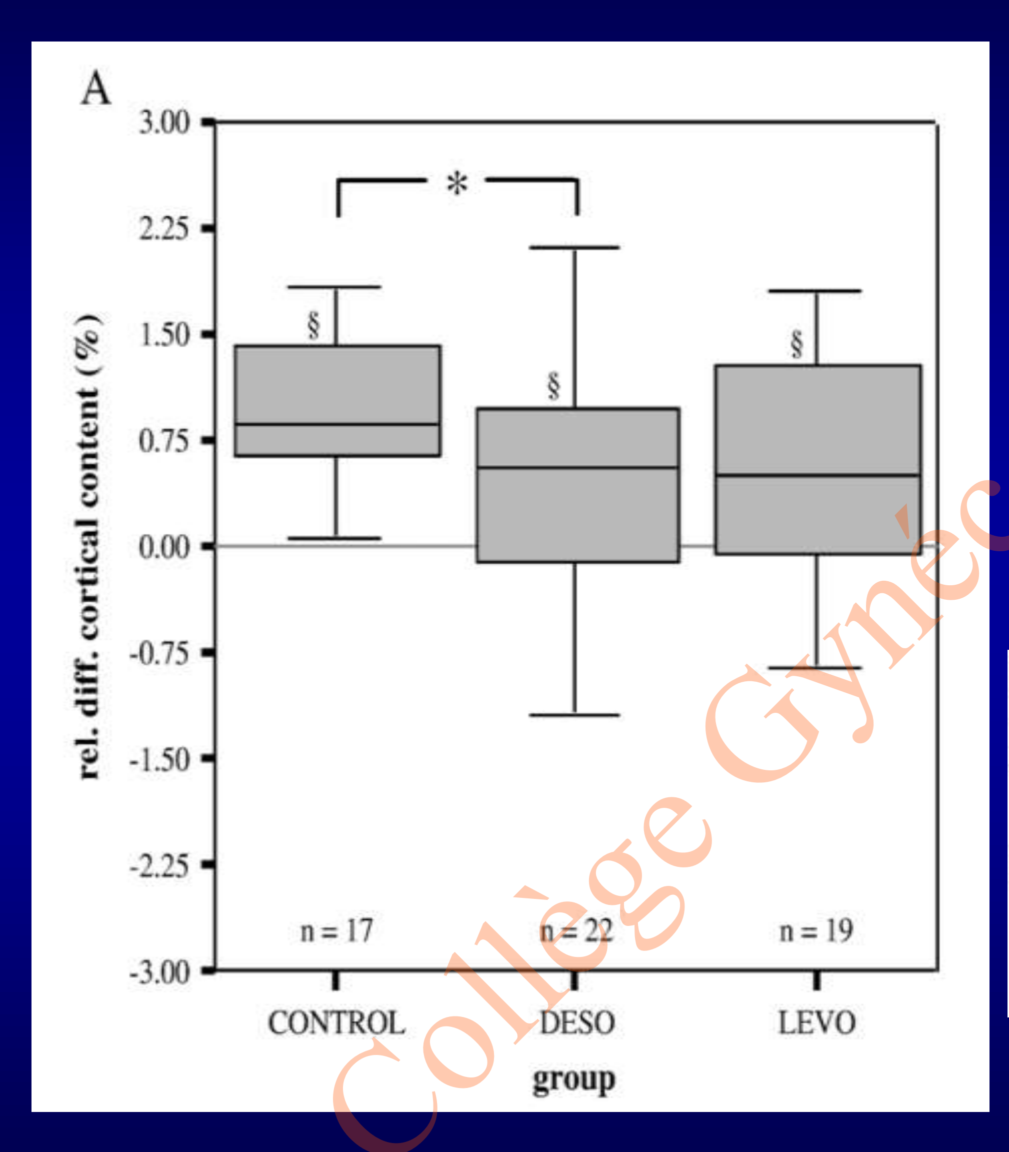
- *Pour:*

✓Principe de précaution

- *Contre:*

✓Risque absolu très faible d'AVC dans cette tranche d'âge
✓L'absence de tout autre facteur de risque cardiovasculaire
✓La survenue de l'ATCD familial à un âge plus à risque, bien que jeune, et avec une COP fortement dosée
✓Les incertitudes sur l'évolution de la masse osseuse sous Pg au long cours

Os et OP à 20 µg



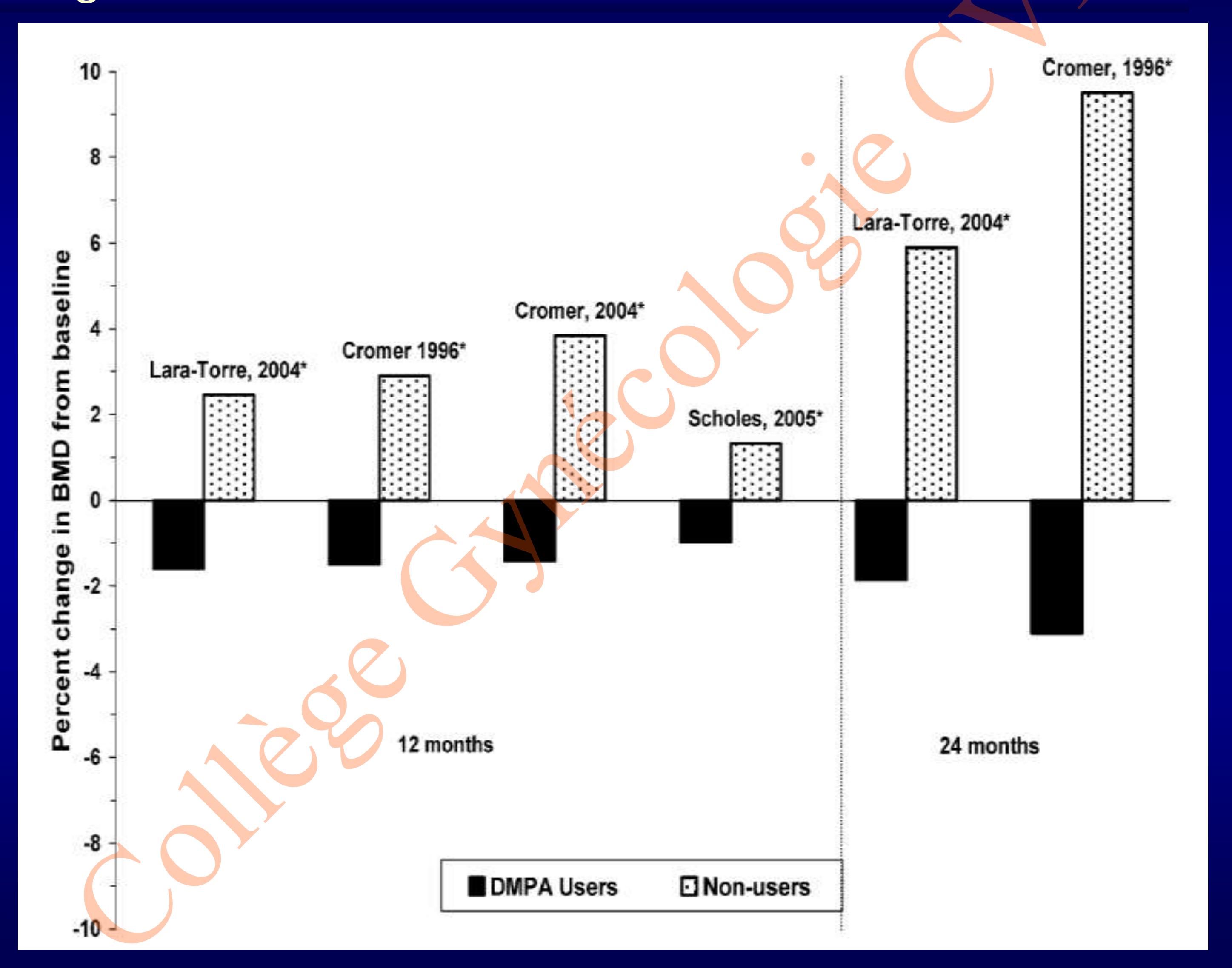
52 femmes de 18 à 24 ans randomisées entre EE 20 + DSG ou EE 20 + LNG ou contrôle, suivies 1 an

Parameter	Control ($n=17$)	DESO ($n=22$)	LEVO ($n=20$)
Age (years)			
Baseline	21.12±1.54	20.55±1.68	20.75±2.00
Height (cm)			
Baseline	168.77±4.63	168.21±7.14	167.53±5.38
Month 12[†] (%Δ)	0.04±0.45	−0.01±0.31**	0.26±0.23[†]

Cundy, JCEM, 2003, 88, 78-81

Evolution de la DMO sous DMPA

Etudes longitudinales DMO chez adolescentes sous DMPA



Cundy, Contraception, 2006, 73, 470-487

ATCD familiaux de TEV ou TEA sans ATCD personnel ni thrombophilie personnelle: situations à apprécier en fonction de la proximité, de la précocité et de la sévérité de ces ATCD, un accident survenant par ex. chez un parent du 1er degré à un âge relativement jeune fera, par précaution, orienter la prescription vers une contraception par progestatif seul (notamment mcPg).

En cas d'ATCD familiaux d'accidents TE artériels, si une COP est souhaitée, la conduite à tenir en 1re intention est de veiller à la « normalité » des autres facteurs de risque thrombo-embolique artériel (consommation de cigarettes, tension artérielle, glycémie, cholestérol et triglycérides, IMC).

ANAES, Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme, 2004

Prescription de EE 20 mcg Gestodène

- ✓Car dose faible d'EE
- ✓Pas de 20 mcg disponible en 2ème génération
- ✓L'accident à éviter est artériel

4 mois plus tard :

- ✓AVC ischémique superficiel
- ✓Bilan d'hémostase complet strictement normal
- ✓Récupération complète en quelques jours
- ✓DIU posé 2 mois après l'AVC (12 mois de couple stable…)

Une histoire vraie

- Mme P, 43 ans, 3 grossesses normales, 0 cg/j, IMC 18,9, sous Adépal jusqu'à 32 ans (dernière grossesse)
- Hystérectomie vaginale à 39 ans pour prolapsus.
- Se plaint depuis de mastodynies, et ballonnements cycliques. Que lui proposez – vous?

- Essais de Promegestone, Nomegestrol, Medrogestone 10 jours/mois, mais symptômes inchangés; peau sèche et bouffées de chaleur sous Lutényl 5 ½ cp/j 20 j , mastodynies et irritabilité Pm après adjonction d'Oestrodose 1 pr/jour (en plus DMO lombaire à 44 ans: TS -2.7, bilan biologique d'ostéoporose nl)!
- Excédée par la persistance des symptômes, elle vient vous demander votre avis à 45 ans.
- Que lui proposez vous?

Une histoire vraie

- Peuvent se discuter du fait de l'absence totale de FR :
  - un autre essai de progestatif de type pregnane ou norpregnane, en variant les doses, avec d'autres doses d'œstrogènes (frénation-substitution)
  - un THM 17 β E2 : risque de mastodynies ++
  - Cérazette: antigonadotrope, mais DMO stable
  - un traitement œstroprogestatif
  - implant peu conseillé du fait du risque de mauvaise tolérance de cette patiente et du coût s'il faut l'enlever à 3 mois, risque de BDC, DMO non améliorée

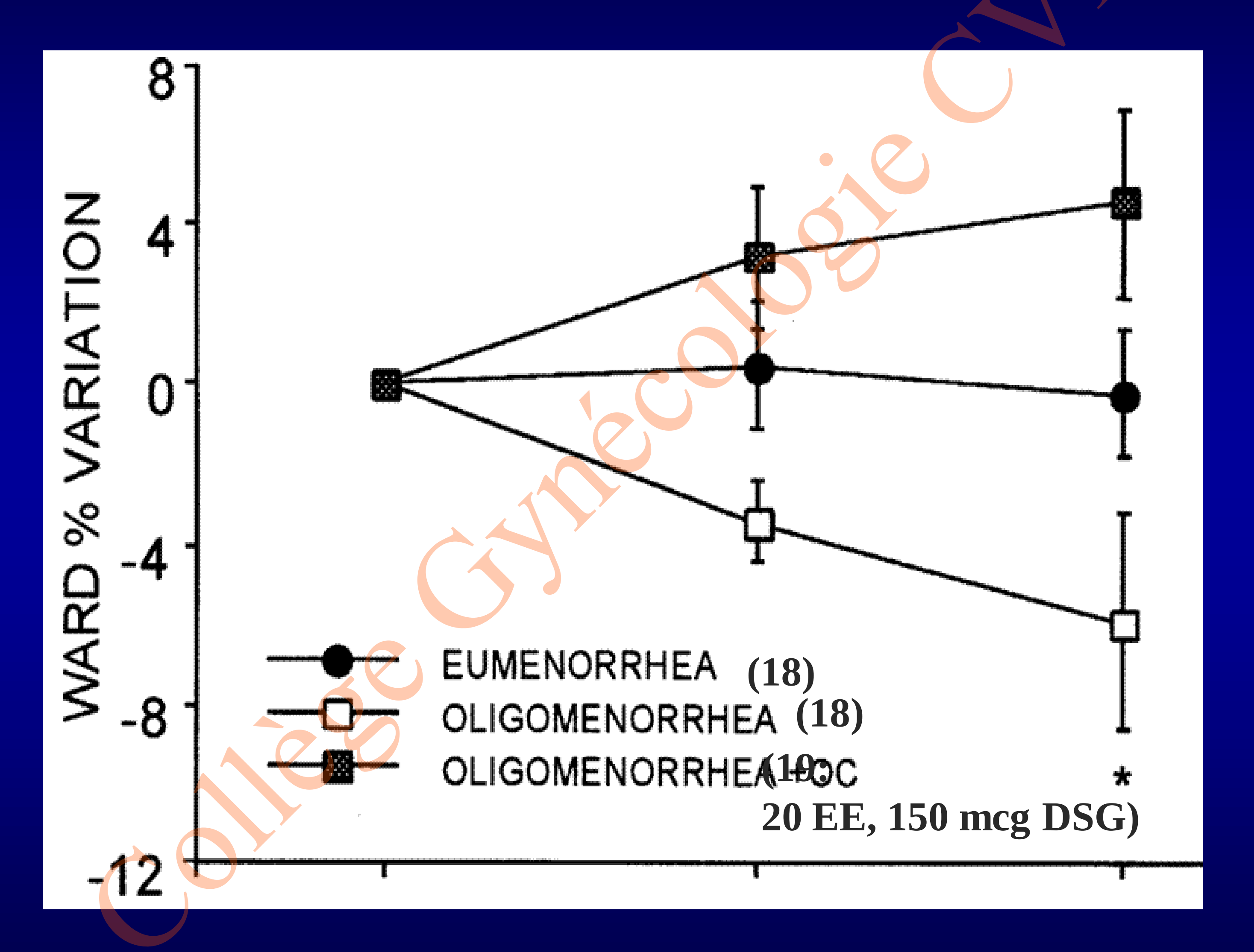
Périménopause,
risque cardiovasculaire et contraception

- Augmentation des risques métaboliques et de cancer

- Augmentation des risques liés à une grossesse
  - *Le risque annuel de grossesse est de
    - –10 % pour les femmes de 40 à 45 ans
    - –2 à 3 % pour les femmes de 45 à 49 ans
  - *De 45 à 50 ans, même après une aménorrhée de un an, la probabilité de menstruations ultérieures parfois ovulatoires est de 10 %.

- Diminution de la densité osseuse

Variation de la DMO en périménopause en cas de prise de contraceptif œstroprogestatif



Gambacciani, Osteoporos Int, 2000, 11, 544-548

Périménopause: la contraception œstroprogestative

Avantages:

- cycles réguliers,
- contraception efficace,
- traitement des troubles vasomoteurs
- prévention de l'ostéopénie,
- protection contre le cancer de l'ovaire et de l'endomètre,
- réduction des troubles fonctionnels (SPM, kystes de l'ovaire), plus fréquents en périménopause, diminution légère des myomes.
- amélioration de l 'acné

MAIS contre-indiquée

- si FR cardiovasculaire: tabac
- si migraines avec aura
- si risque thrombotique

} frénation substitution (E2 percutané)

Choix contraceptifs selon les ATCD cardiovasculaires, l'âge, et le poids

	COC	MicroPg	Implanon	MacroPg avec AMM)	Pg inj	DIU Cu	Miréna	LRT
Valvulopathie cardiaque								
- sans complication	SC (CI Vidal)					ANAES ABT	Vidal: précaution	SC
- avec complication	CI Vidal					ANAES ABT		SC
angor ou IDM (ou ATCD)		SC	SC	CI Vidal	CI Vidal		SC Vidal: retrait?	SC
AVC ou ATCD		SC	SC	CI Vidal	CI Vidal		SC Vidal: retrait?	SC
Obésité (IMC > 30 kg /m^2)					CI Vidal			SC
35 ou 40 ans < âge < 45 ans								
âge> 45 ans								

ANAES, Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme, 2004

Périménopause: quelle COP?

En faveur des OP 2ème génération:

✓Risque de TVP moindre sous 2ème que 3ème génération

En faveur des OP 3ème génération:

✓La surmortalité CV artérielle (surtout AVC hémorragique et IDM) est plus importante que la mortalité CV veineuse dans cette tranche d'âge

- AVC hémorr: FR: tabac, HTA, 2ème gén=3ème gén
- AVC isch: RR dépendant de la dose d'EE
- IDM: peut-être moins de risque en 3ème gén

Risque d 'infarctus du myocarde selon le type d 'OP

Peut-être moins de risque en 3ème génération, sans certitude

RR poolés de 7 études cas-contrôles (1996-2001, 6464 femmes), mais pb méthodo

RR OP 2ème gén vs pas OP	2,18 (1,62 ; 2,94)
RR OP 3ème gén vs pas OP	1,30 (0,66 ; 1,92)
RR OP 3ème gen vs OP 2ème gén	0,62 (0,38 ; 0,99)

Spitzer, Human Reproduction, 2002, 17, 2307-2314

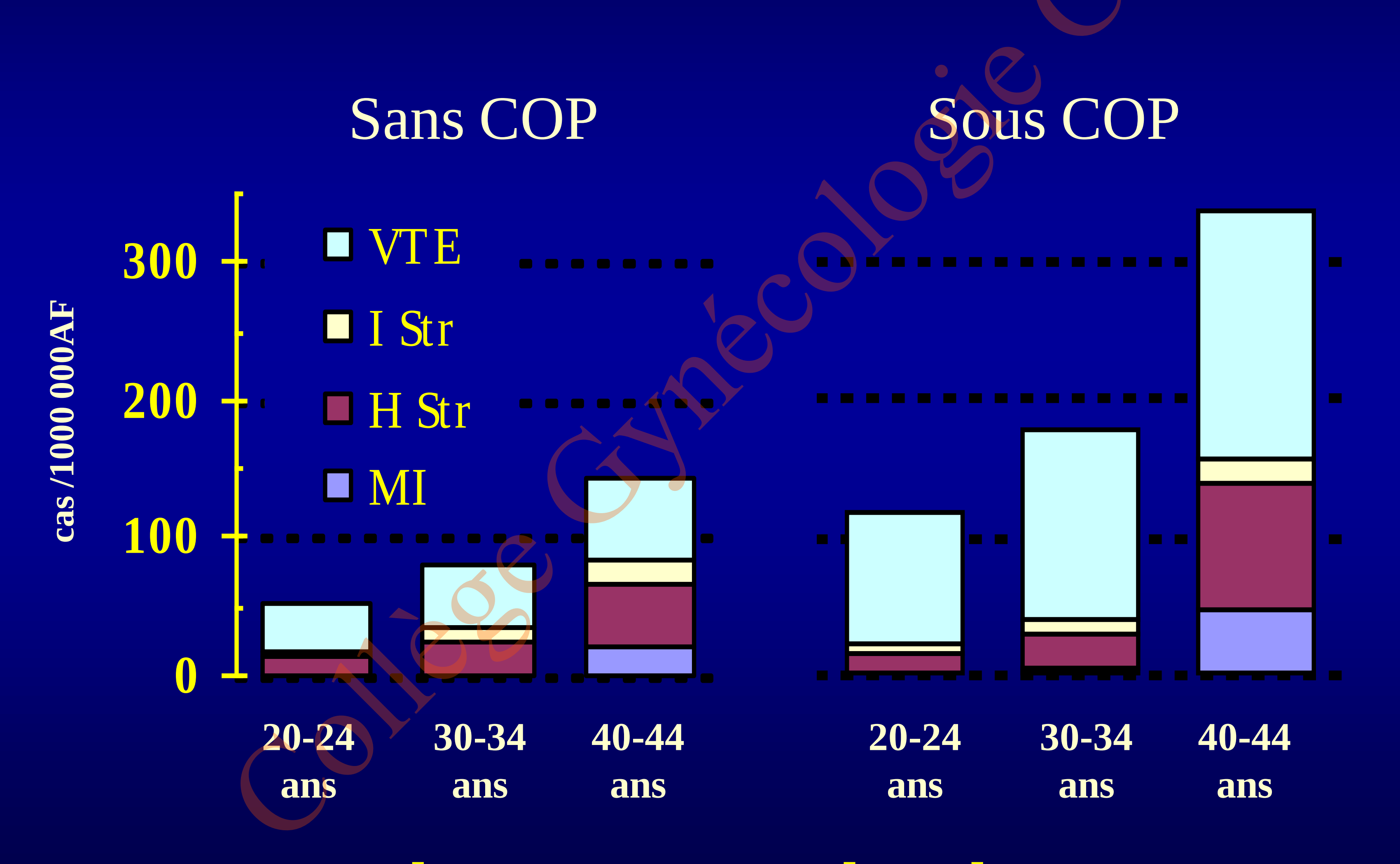
2 nouvelles méta-analyses

RR OP 2ème gén vs pas OP	1,27 (0,96 ; 1,67)
RR OP 3ème gén vs pas OP	2,17 (1,76 ; 2,69)
RR OP 3ème gen vs OP 2ème gén	0,62 (0,26 ; 1,48)

Khader, Contraception, 2003, 68, 11-17

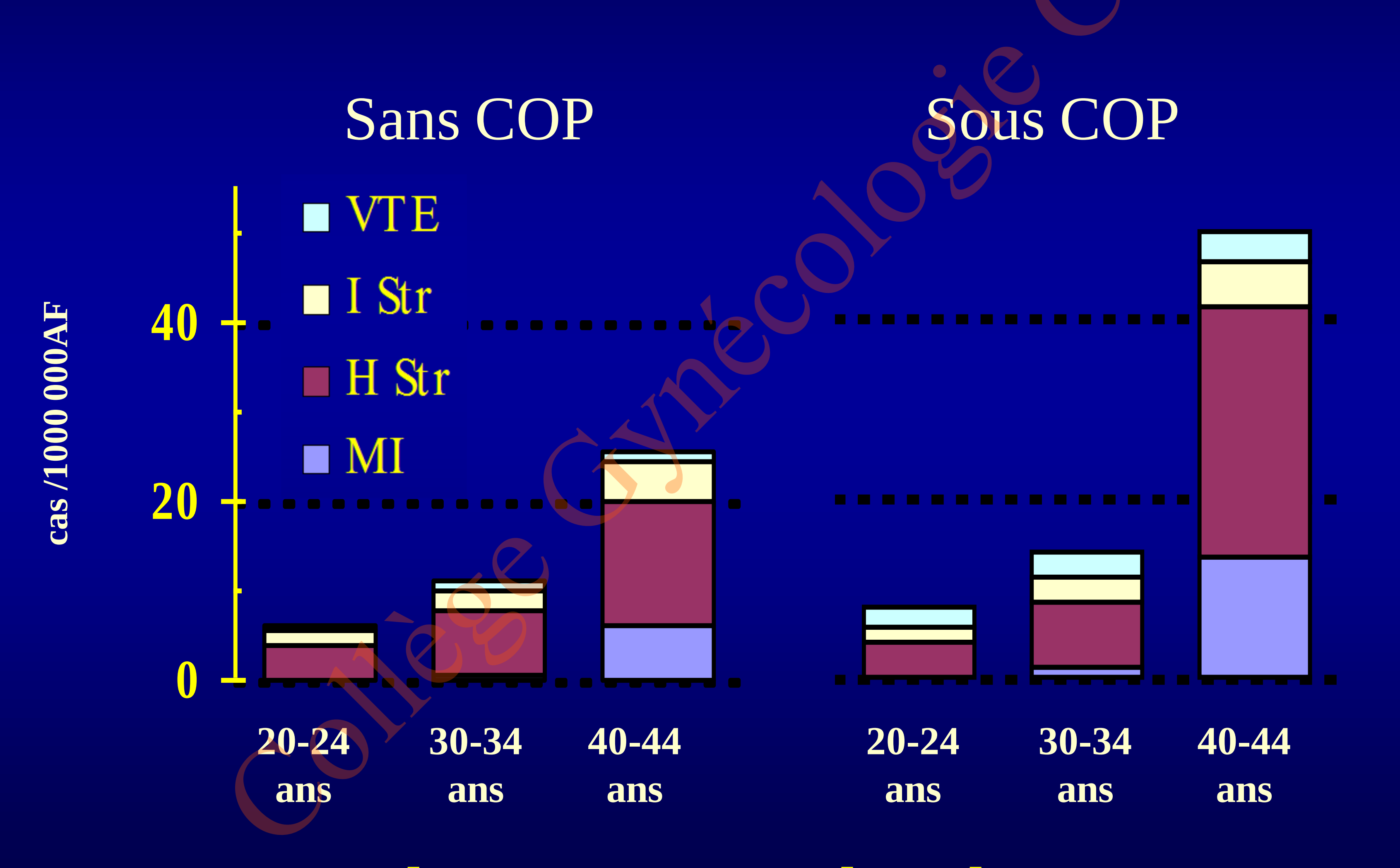
Cochrane Library, rapport àl'OMS

Incidence des maladies cardiovasculaires en fonction de l'âge chez la non fumeuse



Farley, Hum Reprod Update, 1999, 5, 721-735

Mortalité des maladies cardiovasculaires en fonction de l'âge chez la non fumeuse



Farley, Hum Reprod Update, 1999, 5, 721-735

Recommandations américaines sur la COP au-delà de 35 ans

	ACOG	WHO
Obesity	Progestin-only or intrauterine contraception may be safer than combination estrogen–progestin contraception†	Benefit usually outweighs risks‡
Smoking	Progestin-only or intrauterine contraception should be used†	Risk unacceptable
Hypertension	Progestin-only or intrauterine contraception should be used†	Risk unacceptable
Diabetes	Progestin-only or intrauterine contraception should be used†	Risk unacceptable
Migraine	Progestin-only or intrauterine contraception should be used†	Risk unacceptable
None of the above	Healthy women who are nonsmokers doing well with the use of a combination contraceptive can continue this method until 50–55 yr, after weighing the risks and benefits	For women ≥40 yr, the risk of cardiovascular disease increases with age and may also increase with combined hormonal contraceptive use; in the absence of other adverse clinical conditions, combined hormonal contraceptives can be used until menopause

La fin de l'histoire vraie

Finalement, prescription de Mélodia, du fait de la gêne ressentie, de l'absence de FR CV, de l'ostéoporose (IMC=19) et la mauvaise tolérance des tts de frénation-substitution.
La patiente revit et ne s'est jamais senti aussi bien…: pas de mastodynies, ni de ballonnement, ni de BDC

5 mois après: embolie pulmonaire, découverte d'une hétérozygotie FV Leiden (son père a fait une EP, 2 mois après la prescription de Mélodia chez sa fille)

Brain storming

- CO et maladies auto-immunes?
- CO et vascularites? Lupus ?
- CO et insuffisance rénale?

LED

- Programmer la grossesse (maladie contrôlée, arrêt des médicaments tératogènes)
- COP dans LED stable ou inactif sans ATCD de thrombose, de néphropathie ou sans Ac antiphospholipides?? Pas plus de poussées ni TVP
- Microprogestatif ou Miréna possible
- Pregnane possibles mais hors AMM selon certains auteurs
- DIU au Cu: risque infectieux immunosuppresseurs, AINS

Insuffisance rénale

- Sur-risque veineux et artériel, donc COP CI
- DIU déconseillé chez dialysée ou greffée (accord prof) car ménorragies aggravant anémie et risque infectieux chez immunodéprimées
- Micropg et Mliréna adaptés

Facteurs de risque thromboembolique artériel

- âge élevé (> 35 ans),
- tabac > 15 cg/j (seuil OMS),
- HTA > 140/90 mmHg
- ATCD personnels de migraine (y compris cataméniale),
- diabète
- dyslipidémie,
- obésité, (IMC > 30 kg/m2)
- certaines affections cardio-vasculaires (coronaropathies, valvulopathies cardiaques, FA, troubles du rythme thrombogèneetc.),
- ATCD familial (par ex. thrombose artérielle chez un parent du 1er degré à un âge relativement jeune).

ANAES, Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme, 2004

Diminuer le RR d'AVC hémorragique sous COP

- Peu d'études
- RR = 1 en dessous de 35
- RR = 2,2 au dessus de 35 ans
- Augmenté chez les hypertendues (x 10) et les fumeuses
- Pas de différence entre 2ème et 3ème génération

Farley, Hum Reprod Update, 1999, 5, 721-735
ANAES, Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme, 2004

Contraception œstroprogestative et thrombose veineuse

- Complications des TVP :
  - 20 % de syndrome post-thrombotique invalidant.
  - 10 % d'embolie pulmonaire
  - 1 à 2 % de décès

- Incidence des TVP chez la femme entre 15 à 44 ans
  - sans OP : 5 à 10 cas /100 000 AF.
  - grossesse : RR 6 60 cas /100 000 grossesses.
  - sous OP 2ème génération : RR :2 20 cas /100 000 AF

    2 à 4 décès /100 000 AF
  - sous OP 3ème génération RR: 3-4 30 à 40 cas /100 000 AF

    1 à 4 décès /100 000 AF en plus/2ème gén
  - sous OP durée de prise: augmentation surtout la première année

AFSSAPS, Rapport public d'évaluation du comite des spécialités pharmaceutiques, 2001; ANAES 2004
EMEA Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), 2001

Contraception œstroprogestative et thrombose veineuse

- Facteurs favorisants
  - Obésité: IMC > 30 kg/m² RR = 1,5 spontané vs 7 sous EP
  - Age
  - Chir avec immobilisation prolongée, post partum, IMG du 2d trimestre
  - Thrombophilies documentées, acquises ou héréditaires (ATCD TE familiaux avt 50 ans)

Femme ayant des antécédents familiaux thrombo-emboliques veineux documentés (ayant touché un ou plusieurs sujets de moins de 50 ans)

--> CS spécialisée hémostase avant prescription de COC

AFSSAPS, Rapport public d'évaluation du comite des spécialités pharmaceutiques, 2001; ANAES 2004
EMEA Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), 2001

La contraception progestative est-elle une alternative ?

- **Peu d ’études de l’hémostase.**
  - **pas d’effet délétère sur AT, PC, PS sous :**
    norgestriénone ***(Conard 1980)***
    acétate de chlormadinone ***(Pelissier 1987)***
    désogestrel ***(Winkler 1998, Kemmeren 2001)***
    levonorgestrel ***(Winkler 1998)***
  - **diminution de l’AT sous lynestrénol (Bounameaux, 1978)**
- **Pas d ’augmentation du risque de MTE mais les études épidémiologiques sont peu nombreuses.**

Choix contraceptifs en cas d'antécédents veineux

	COC	MicroPg	Implanon	MacroPg	Pg inj	DIU Cu	Miréna	LRT
ATCD documenté TVP/ EP				CI Vidal	CI Vidal		EP: CI rel Vidal	
TVP/ EP actuelle		DSG CI Vidal	CI Vidal	CI Vidal	CI Vidal		CI Vidal	sc
ATCD familiaux (1er degré)								sc
Chir majeure avec immobilisation prolongée			Vidal:retrait discuté					sc
Chir majeure sans immobilisation prolongée								
Chir mineure sans immobilisation prolongée								
TV superficielle								
varice								

ANAES, Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme, 2004